

GONISTI RECEPTORJEV TRPV1 V ZDRAVLJENJU NEVROPATSKE BOLEČINE – PREGLED PODROČJA S PRIKAZOM PRIMERA

TRPV1 RECEPTOR AGONISTS IN TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN – REVIEW AND CLINICAL CASE

Melita Rožman Klemenčič¹, dr. med., mag. Aleš Pražnikar², dr. med.

¹Zdravstveni dom Novo mesto, Kandijska cesta 4, 8000 Novo mesto;

²Institute for Neurological Sciences; Queen Elisabeth University Hospital, 1345 Govan Road, G51 4TF Glasgow, NHS Greater Glasgow and Clyde, Scotland

Povzetek

Uvod:

Nevropatska bolečina je posledica okvare ali bolezni somatosenzoričnega živčnega sistema. Njena prevalenca znaša od 6,9 % do 10 %. Zdravimo jo z zdravili ter drugimi nefarmakološkimi ukrepi. Med zdravila druge izbire sodi tudi 8-odstotni kapsaicinski obliž. Pri tem se kapsaicin veže na TRPV1 receptor primarnega senzoričnega nevrona in povzroči prenehanje delovanja senzoričnih živčnih končičev in njihovo degeneracijo, s tem pa zmanjšanje bolečine.

Metode:

Pri sicer zdravem 51-letnem bolniku, dve leti po kavstično-alergični poškodbi kože in živcev v predelu obeh gležnjev in meč ter kirurški oskrbi s kožnimi presadki, je kljub visokim odmerkom gabapentina vztrajala pekoča bolečina z občasnimi električnimi sunki. Ponoči so se bolečine še okrepile, zato je imel bolnik težave zaradi nespečnosti s posledično utrujenostjo in slabim razpoloženjem. Pregabalin in duloksetin sta bila neučinkovita, tudi lidokainski obliž ni zmanjšal bolečin. Zato smo se odločili, da na kožni presadek namestimo 8-odstotni kapsaicinski obliž.

Rezultati:

Po vsakokratni uporabi kapsaicinskega obliža na kožnem presadku se je pojavila tri do štiri-tedenska zakasnitev oz. odloženo učinkovanje (manj izražen pekoč občutek, mravljinčenje, manjša bolečina in boljši spanec). Bolnik je poročal o

Abstract

Introduction:

Neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system. Its prevalence ranges from 6.9 to 10%. It is treated with drugs and other non-pharmacological therapies. Second-line treatment include the 8 % capsaicin patch, where capsaicin binds to the TRPV1 receptor of the primary sensory neuron and results in the defunctionalization and degeneration of sensory nerve endings, thereby reducing pain.

Methods:

In a healthy 51-year old patient two years after caustic-allergic skin and nerve injury in the area of both ankles and calves and surgical care with skin grafts, burning pain with intermittent electrical shock persisted, despite high doses of gabapentin. At night, the pain was exacerbated, with insomnia and consequently fatigue and poor mood. Pregabalin and duloxetine were ineffective, lidocaine patch also did not reduce the pain. We therefore applied to the skin graft an 8 % capsaicin patch.

Results:

After a capsaicin patch application to the skin graft, a three- to four-week delayed effect (less burning, tingling, less pain and better sleep) occurred each time. The patient reported a prolonged therapeutic effect between applications, increasing from three months after the first application to seven months after the second and 10 months after the third application.

vse daljšem terapevtskem učinku med posameznimi aplikacijami, ki se je povečal s treh mesecev po prvi aplikaciji na sedem mesecev po drugi in 10 mesecev po tretji aplikaciji.

Zaključek:

Zdravljenje trdovratne in hude kronične nevropatske bolečine z 8-odstotnim kapsaicinskim obližem je verjetno učinkovito in varno pri kožnih presadkih, ko je rana že zaceljena. Za dokončno oceno varnosti in učinkovitosti uporabe kapsaicinskega obliža na kožnih presadkih bo potrebno zbrati več kliničnih podatkov.

Ključne besede:

bolečina; nevropatska bolečina; TRPV1; kapsaicin; kožni presadek

Conclusion:

Treatment of persistent and severe chronic neuropathic pain with an 8 % capsaicin patch is likely to be effective and safe in skin grafts when the wound is already healed. However, more clinical data will be needed to fully evaluate the safety and efficacy of capsaicin patch use on skin grafts.

Keywords:

pain; neuropathic pain; TRPV1; capsaicin; skin graft

Uvod

Bolečina je po opredelitvi Mednarodnega združenja za preučevanje bolečine (*angl.* International Association for the Study of Pain, v nadaljevanju IASP) neprijetna senzorična in čustvena izkušnja, ki je povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva, oziroma jo bolnik opiše kot takšno (1). Čeprav lahko bolečino razumemo kot opozorilni znak sedanje ali preteče poškodbe tkiva in je tako fiziološki mehanizem, ki olajša celjenje in preživetje (2), je bolečina hkrati tudi pomemben vir trpljenja posameznika, zmanjšane dejavnosti in sodelovanja oziroma slabše kakovosti življenja (3). Bolečina je eden najpogostejših vzrokov, da bolniki poiščejo zdravniško pomoč (4).

Bolečino lahko razdelimo glede na mehanizem nastanka, jakost, lokalizacijo ali njeno trajanje. Po mehanizmu nastanka bolečino delimo na nociceptivno in nevropatsko (1). Nociceptivna bolečina je bolečina, ki nastane zaradi dejanske ali preteče okvare tkiv in je posledica aktivacije nociceptorjev (1). Nevropatska bolečina je bolečina, ki jo povzroči poškodba ali bolezen somatosenzoričnega živčnega sistema (1). Omenjeni opredelitvi ne pojasnita mehanizma kronične bolečine pri bolnikih, pri katerih ni jasnih dokazov o dejanski ali preteči okvari tkiva, ki bi povzročila aktivacijo perifernih nociceptorjev ali dokazov za bolezen ali okvaro somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila nevropatsko bolečino, npr. bolniki z nespecifično bolečino v križu ali fibromialgijo (1, 5, 6). Predlogi za opis takšne bolečine so nocioplastična bolečina, algopatična bolečina in nocipatična bolečina (6). Razprava o smiselnosti sprememb opredelitve bolečine in morebitni uvedbi nove vrste kronične bolečine še poteka (1).

Bolečino merimo s pomočjo vidne analogne lestvice (*angl.* Visual Analogue Scale, VAS) in številčne točkovne lestvice (*angl.* Numerical Rating Scale, NRS). Glede na jakost delimo bolečino na blago (NRS 1-3), srednje močno (NRS 4-6) in zelo močno (NRS 7-10) (7).

Bolečina, ki traja ali se ponavlja več kot tri mesece, je kronična bolečina (8). Slovenija se po deležu preiskovancev s kronično bolečino (23 %) znotraj skupine naključno izbranih preiskovancev uvršča na četrto mesto v primerjavi z drugimi evropskimi državami (9). V Sloveniji ljudje kronično bolečino trpijo povprečno 4,8 let. Za lajšanje kronične bolečine najpogosteje uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, paracetamol in tramadol (9). V letu 2006 je bila v Sloveniji več kot tretjina zaposlenih (37 %) s kronično bolečino v bolniškem staležu, ki je v povprečju trajal 29 dni (9).

NEVROPATSKA BOLEČINA

Definicija in pojavnost

IASP opredeljuje nevropatsko bolečino kot bolečino, ki jo je povzročila poškodba ali bolezen somatosenzoričnega živčnega sistema (1). Značilna je kronična bolečina v področju z motnjami občutenja, ki jih lahko pripišemo okvarjenemu delu perifernega in/ali osrednjega živčevja. Epidemiološke študije ocenjujejo, da je prevalenca nevropatske bolečine od 6,9 % do 10 % (10-13). Pogostejša je pri ženskah (8 % v primerjavi s 5,7 % pri moških) in pri populaciji oseb, starejših od 50 let (8,9 % v primerjavi s 5,6 % pri tistih do 49 let starosti) (10). Pojavnost v svetu narašča zaradi staranja populacije, povečane pojavnosti sladkorne bolezni in izboljšane preživetja po kemoterapevtskem zdravljenju rakavih obolenj (11). Pojavnost nevropatske bolečine je povezana tudi s povečanim predpisovanjem zdravil in potrebo po zdravstvenih storitvah (14). Najpogostejši vzroki okvar živčevja, ki povzročijo nevropatsko bolečino, so presnovne, kužne, travmatske, imunske, toksične, utesnitvene, žilne in dedne bolezni in stanja (Tabela 1) (15,16).

Tabela 1: Primeri najpogostejših okvar z nevropatsko bolečino (15, 16).**Table 1:** Examples of the most common neuropathic pain disorders.

Vrsta okvare/ Disorder type	Periferno živčevje/ Peripheral nerves	Hrbtenjača/ Spinal cord	Možgani/ Brain
Presnovna	boleča diabetična polinevropatija, nevropatija zaradi primanjkljaja vitamina B12	mielopatija	hipotiroidizem
Okužba	postherpetična nevralgija, borelijoza, polinevropatija HIV	mielitis, arahnoiditis, HIV mielopatija	meningoencefalitis
Travmatska	poškodba živca, trigeminalna nevralgija, postravmatska nevralgija, tip 2, fantomska bolečina	poškodba hrbtenjače, utesnitvena mielopatija (spinalna stenoza)	poškodba glave, nevrokirurški posegi
Imunsko pogojena	akutna in kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija	multipla skleroza, optični nevromielitis	multipla skleroza
Toksična	alkoholna nevropatija, kemoterapevtiki, pleksopatija zaradi radiacije	mielopatija zaradi radiacije	Wilsonova bolezen
Utesnitvena okvara	utesnitvene nevropatije, radikulopatija (cervikalna, torakalna, lumbosakralna)	utesnitev zaradi tumorja	utesnitev zaradi tumorja
Žilna	vaskulitična nevropatija	hrbtenjačna kap	možganska kap
Dedna / degenerativna	Fabryjeva bolezen, eritromelalgija	siringomielija	siringobulbija, neurofibromatoza, Parkinsonova bolezen, epilepsija

MEHANIZMI NASTANKA

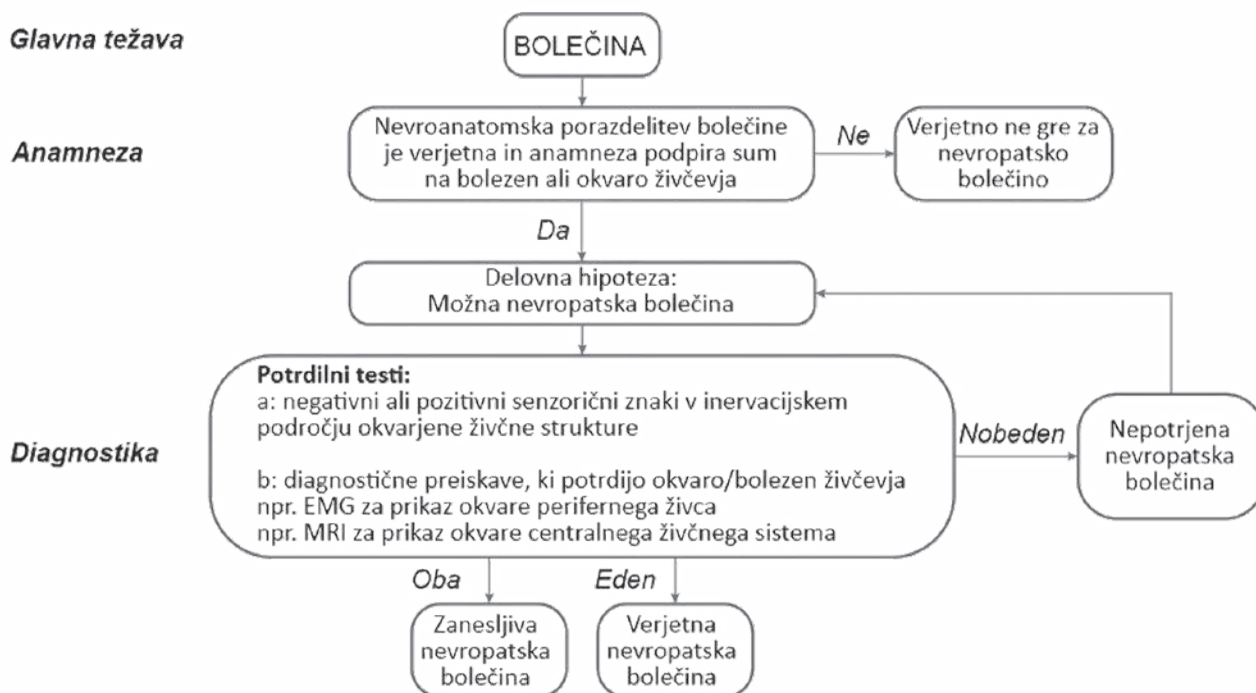
Okvara perifernega ali osrednjega živčevja povzroči patofiziološke spremembe nociceptivnih živčnih poti, ki lahko spodbudijo ojačenje senzoričnih dražljajev in spontano bolečino. Takšna neželena »plastičnost« živčnega sistema vodi v stalne spremembe, ki postanejo neodvisne od vrste prvotnega vzroka bolečine in postanejo bolezen sama po sebi. Podrobni patofiziološki mehanizmi, ki sodelujejo pri nastanku in vzdrževanju nevropatske bolečine, še niso povsem pojasnjeni (17-19). Med številnimi mehanizmi, ki dokazano sodelujejo v nastanku nevropatske bolečine, so npr. bolezensko spremenjena ekspresija genov in spremembe ionskih kanalčkov s posledično povečano občutljivostjo (periferna senzitivizacija) in ektopično aktivnostjo na ravni perifernega ter spremenjena regulacija številnih genov na ravni osrednjega živčnega sistema. Ob tem lahko dokažemo sinaptično ojačenje in zmanjšano inhibicijo senzoričnih dražljajev na več ravneh živčne osi (centralno ojačenje). Odmiranje živčnih celic in bolezensko spremenjena tvorba sinaptičnih povezav vodita v spremembe zgradbe živčevja, ki nato pogojujejo bolezensko procesiranje nociceptivnih in neškodljivih, nebolečih dražljajev. Nadalje okvara živčevja spodbudi močan in zelo organiziran neuroimunski odgovor, ki ima osrednjo vlogo pri spodbujanju številnih celičnih mehanizmov, ki nato vodijo v vztrajajočo nevropatsko bolečino (21, 22). Vendar pa vsi bolniki s periferno ali osrednjo okvaro somatosenzoričnega sistema ne razvijejo nevropatske bolečine. Verjetnost za to je povezana z dedno

določeno sprejemljivostjo za razvoj nevropatske bolečine, okoljskih in osebnostnih (afektivnih in kognitivnih) značilnosti posameznika in njegovih socio-ekonomskih okoliščin (17-19).

KLINIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI

Nevropatska bolečina je torej klinični sindrom s številnimi kliničnimi simptomi in znaki (20). Ob analizi simptomov takega bolnika moramo zbrati podatke o mestu bolečine, njeni kakovosti, jakosti in časovni značilnosti ter njenem vplivu na razpoloženje, spanje in druge dejavnosti vsakodnevnega življenja (20). Bolniki nevropatsko bolečino najpogosteje opišejo z značilnim ščemenjenjem, mravljinčenjem in/ali zbadanjem, žgočo bolečino (pekočim občutkom) in/ali elektriziranjem, vendar drugačni opisi nevropatske bolečine le-te ne izključujejo (23, 24). Dodatne značilnosti nevropatske bolečine so, da je pogosto paroksizmalna, spontana in pogosta v mirovanju ter hujša proti večeru in ponoči (20). Okrepita jo lahko tudi vznemirjenost ali duševni napor (20).

Klinični znaki nevropatske bolečine so predvsem znaki, ki jih najdemo pri preiskavi somatosenzoričnega sistema. Delimo jih na pozitivne in negativne. „Pozitivni“ znaki in simptomi nevropatske bolečine vključujejo od dražljaja neodvisne („spontane“) in od dražljaja odvisne („evocirane“) znake in simptome. Najpogostejši pozitivni senzorični znaki in simptomi, ki jih javijo bolniki z nevropatsko bolečino, so: parestezije, dizestezije, alodinija, hiperalgezija ter hiperpatija (1, 23, 25). „Negativni“ znaki in



Slika 1: Diagnostični algoritem pri bolniku z nevropatsko bolečino.

Figure 1: Diagnostic algorithm in a patient with neuropathic pain.

simptomi nevropatske bolečine, ki jih pogosto lahko prepoznamo pri bolnikih z nevropatsko bolečino, so: hipestezija na dotik, hipoalgezija, palhipestezija in termhipestezija. Pri teh znakih in simptomih lahko pri kroničnih stanjih opazimo, da se lahko s časom razširijo onkraj meja dermatomov, kar lahko vodi do neustrezne diagnoze funkcionalne ali psihosomatske motnje (26).

Klinični nevrološki znaki okvare motoričnega in/ali vegetativnega živčnega sistema v prizadetem območju nam lahko dodatno pomagajo pri postavitvi suma na okvaro določene strukture živčnega sistema in s tem na sklepanje o klinično-anatomski korelaciji med klinično pritožbo in mestom okvare (24). Stopnjo zanesljivosti diagnoze pomembno povečamo z objektivnim dokazom okvare živčevja oziroma somatosenzoričnega sistema. Diagnostične metode, ki nam lahko pomagajo opredeliti okvaro živčevja pri bolniku z nevropatsko bolečino, so nevrofiziološke metode (meritve prevodnih hitrosti, igelna elektromiografija, mikronevrografija, izvabljeni potenciali), slikovne preiskave, kvantitativno senzorično testiranje, metode ocenjevanja avtonomnega živčnega sistema in preiskava intraepidermalne gostote živčnih končičev (20). Pri diagnostiki nevropatske bolečine si lahko pomagamo z diagnostičnim algoritmom za nevropatsko bolečino (Slika 1) (27, 28).

Nevropatska bolečina najbolj od vseh kroničnih boleznih znižuje kakovost življenja, saj je povezana s pogostimi motnjami razpoloženja (tesnoba in depresija lahko ugotovimo pri do 40 % bolnikov), motnjami spanja in okvarami telesne funkcije; zmanjšuje telesno zmogljivost in dejavnosti vsakodnevnega življenja ter povzroča resne težave v poklicnem in zasebnem življenju (29-31). Nevropatska bolečina pogosto poslabša spolno in zakonsko življenje ter družinske odnose, kar lahko vodi do socialne izolacije (32). Vse

naštete bolezenske motnje se povečujejo s trajanjem bolečine in jo hkrati krepijo, kar vodi v začaran krog vzdrževanja in stopnjevanja bolečine. Nevropatska bolečina predstavlja pomembno ekonomsko breme, kot so znatne izgube delovnih dni, invalidnost in povečanje stroškov zdravstvenega varstva (32).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEVROPTSKO BOLEČINO

Večina bolnikov s simptomi nevropatske bolečine se zdravi v primarni oskrbi, le manjšina je napotena v specialistično obravnavo (25). Zdravljenje teh bolnikov predstavlja velik klinični izziv, deloma zato, ker je nevropatska komponenta kronične bolečine pogosto neprepoznana (33, 34). Poleg tega je zdravljenje nevropatske bolečine z zdravili, četudi v skladu s kliničnimi smernicami, pogosto nezadostno (35-37). Poleg vsega pa je sodelovanje bolnikov (adherenca) pri zdravljenju kronične, tudi nevropatske bolečine, slabše od bolnikov z drugimi kroničnimi stanji/ boleznimi (20). Ne glede na to je cilj zdravljenja zmanjšati bolečino na manj kot 40 na vidni analogni lestvici (VAS = 0 -100 mm), oziroma za eno tretjino začetne ocene, kar se je izkazalo za klinično pomembno zmanjšanje bolečine (20).

Zdravljenje nevropatske bolečine temelji na preprečevanju, vzročnem zdravljenju, simptomatskem lokalnem in sistematskem zdravljenju, kirurških in drugih intervencijah ter metodah rehabilitacijske medicine. Med preprečevanje štejemo npr. cepljenje proti pasavcu, pravilno vzdrževanje glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pravilno izbiro kirurške tehnike pri mastektomijah, pravilno lajšanje akutne bolečine in podobno. Vzročno zdravljenje vključuje zdravljenje okužb, presnovnih boleznih in utesnjenih

okvar (20). Simptomatsko lokalno in sistemsko zdravljenje s farmakološkimi učinkovinami vključuje:

- zdravila prve izbire:
 - zaviralci privzema serotonina in noradrenalina/antidepresivi z dvojnimi učinkovanjem (SNRI): duloksetin, venlafaksin;
 - triciklični antidepresivi (TCA): amitriptilin, nortriptilin;
 - modulatorji $\alpha 2\delta$ podenot kalcijevih kanalčkov: pregabalin, gabapentin
- zdravila druge izbire:
 - šibki opiodi (npr. tramadol);
 - 8-odstotni kapsaicinski obliž;
 - 5-odstotni lidokainski obliž
- zdravila tretje izbire:
 - močni opiodi (npr. oksikodon in morfin);
 - botulinski toksin tipa A (38).

Dokazi o učinkovitosti zdravljenja s tapentadolom, ostalimi antidepresivi iz skupine zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina ter ostalih antiepileptikov (karbamazepin, lakozamid, lamotrigin, okskarbazepin, topiramid in zonisamid) niso zadostni, zato priporočilo o uporabi še ni dokončno (38). Kombinacija zdravil prve ali drugih skupin je lahko uspešnejša od monoterapije, pri tem pa kombiniramo zdravila z različnimi mehanizmi delovanja (manj neželenih učinkov in vpliv na več mehanizmov nevropatske bolečine) (39). V študiji RELIEF se je izkazalo, da ob upoštevanju smernic zdravljenja pride pri ustrezno izbranih bolnikih le do 30 - 50 % izboljšanja nevropatske bolečine pri uporabi zdravil prve izbire (40).

K dobro oblikovanemu načrtu zdravljenja nevropatske bolečine spadajo tudi postopki fizikalne medicine (aktivne vaje, hidrotterapija/balneoterapija, tople/hladne kopeli, transkutana električna stimulacija, diadinamski tokovi, interferenčni tokovi, terapija z laserjem in tehnike nevrostimulacije). V zadnjem času pa se med rehabilitacijskimi tehnikami vse bolj uveljavljajo kognitivno-vedenjska terapija/psihoterapija/relaksacijske tehnike, terapija z ogledalom, akupunktura in tehnike z uporabo vizualizacije (16, 20). Vendar raziskave rehabilitacijskih tehnik in metod po številu in kakovosti (zlasti po številu preiskovancev v raziskavi – statistični moči) zaostajajo za raziskavami o učinkovitosti farmakoloških učinkovin. Kirurške tehnike (sproščanje utesnitve živčnih struktur, premeščanje nevrinoma, draženje zadnjih stebričev hrbtenjače, kirurgija vstopne cone zadnjih rogov hrbtenjače) pa uporabljamo redkeje in pri izbranih bolnikih (20). V klinični praksi bi si želeli za zdravljenje nevropatske bolečine učinkovitejših zdravil in zdravilnih tehnik. Slika 2 prikazuje osnovne mehanizme (zaznavanje bolečine in njene modulacije), katerih razumevanje je nujno za ustrezno klinično oceno in izbiro zdravljenja (16, 20).

Vaniloidni receptorji in delovanje kapsaicina

Osem odstotni kapsaicinski obliž spada med zdravila druge izbire glede na smernice za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine (38). Kapsaicin ($C_{18}H_{27}NO_3$) je ekstrakt pekoče paprike, ki z vezavo na vaniloidni receptor TRPV1, ki se nahaja v membrani primarnega senzoričnega nevrona, povzroči prenehanje delovanja senzoričnih živčnih končičev in s tem zmanjšanje bolečine (41, 42).

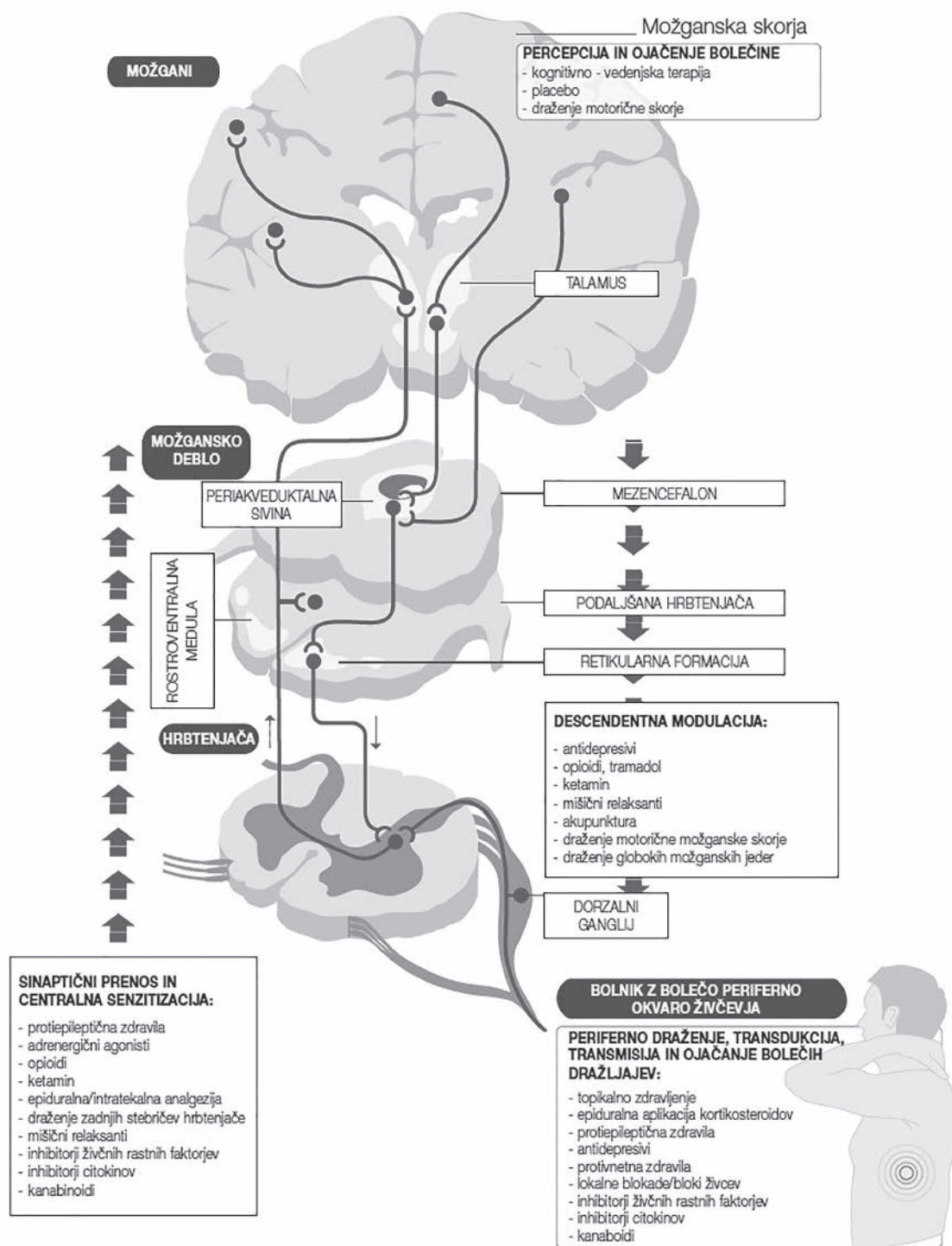
Vaniloidni receptorji so del družine napetostno odvisnih kationskih kanalčkov (*angl.* Transient Receptor Potential oziroma TRP). **TRPV1** je transmembranski receptor, znan tudi kot receptor za kapsaicin in vaniloidni receptor 1 (43). Povezan je z občutenjem toplote, avtonomno termoregulacijo, nocicepcijo, regulacijo vnosa hrane z več funkcijami v prebavnem traktu (44). V osrednjem živčnem sistemu je vključen tudi v uravnavanje rastne cone, dolgotrajno depresijo (*angl.* long-term depression, LTD), endokanabinoidno signalizacijo in osmozo (45). Kanalčki TRPV1 naj bi bili udeleženi tudi v nekaterih drugih bolezenskih stanjih (vulvodinija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis) (46-48).

Receptor TRPV1 posreduje pekoč občutek, ki ga doživljamo po zaužitju pekočih paprik (49). Aktivira ga široka paleta eksogenih in endogenih fizikalnih in kemičnih dražljajev:

- Endogeni agonisti/aktivatorji TRPV1 so: anandamid, prostaglandini, N-acildopamin, dolgovrižne nenasičene maščobne kisline in lipoksigenazne spojine, levkotrien B4, oksidirani metaboliti linolne kisline (50-52); bradikinin, protein kinaza C, NGF (*angl.* Nerve growth factor) (53-55); adenozin in ATP ter poliamini (56, 57).
- Fizikalni in kemični aktivatorji so: napetost (58), dvovalentni kationi (Mg^{2+} in Ba^{2+}) (59). Temperatura $\geq 43^\circ C$ ali pH < 6.0 lahko neposredno aktivirata kanalček (43), kombinacija obeh pa lahko aktivira kanalček že pri bistveno nižjih temperaturah ali pH vrednostih (50).
- Eksogeni agonisti/aktivatorji pa so: živalski strupi (meduze, tarantela) ali rastlinski produkti/derivati (kafra, piperin črnega popra, resiniferatoksin kaktusa) (60). Kapsaicin je visoko selektiven in močan eksogeni agonist receptorja TRPV1 (50).

Analgetično delovanje **kapsaicina**, alkaloida iz družine kapsaicinoidov, je znano vsaj od leta 1850, ko je izšlo prvo priporočilo o zmanjševanju bolečine s topičnim kapsaicinom pri bolnikih s pekočimi in srbečimi občutki (61). Receptor TRPV1 je pri normalni telesni temperaturi neaktiven, njegov prag se dinamično regulira in znatno zniža med vnetjem (62). Ob aktivaciji se receptor TRPV1 prehodno odpre in z vtokom natrijevih in kalcijevih ionov sproži depolarizacijo membranskega potenciala. V nociceptivnih senzoričnih živcih, ki selektivno izražajo TRPV1 (večinoma C- in nekatera A δ -vlakna), depolarizacija sproži akcijski potencial, ki se širi po aferentnih poteh v hrbtenjačo in možgane, to pa zaznamo/občutimo kot segrevanje, žarenje, zbadanje, srbenje (63).

Izpostavljenost TRPV1 kemično stabilnemu eksogenemu agonistu, kot je kapsaicin, generira biokemični signal s trajnim učinkom (in ne le prehodnega kot pri normalnih okoljskih vplivih ali vnetnih procesih). TRPV1 kanal je zelo prepusten za kalcij (razmerje prepustnosti kalcij: natrij, ki se začne pri približno 8:1 in se poveša na približno 25:1 med podaljšano izpostavljenostjo kapsaicinu), kar omogoča, da znatne količine kalcija tečejo po strmem elektrokemičnem gradientu v živčna vlakna (64). Ker je TRPV1 izražen tudi na znotrajceličnih organelih, kapsaicin dodatno povzroči sproščanje kalcija iz endoplazmatskega retikuluma (65) ter inducira dodatno znotrajcelično sproščanje kalcija iz notranjih zalog z od kalcija odvisnim sproščanjem kalcija (66).



Slika 2: Osnovni mehanizmi zaznavanja bolečine in mesta delovanja različnih razredov analgetikov (16, 20).

Figure 2: Underlying mechanisms of pain perception and the site(s) of action of various classes of analgesics (16, 20).

Ti številni viri kalcija zagotavljajo močan intracelularni signal, ki lahko preplavi lokalne mehanizme za sekvenciranje kalcija. Trajno visoke ravni znotrajceličnega kalcija aktivirajo od kalcija odvisne encime – proteaze (67), inducirajo depolimerizacijo komponent citoskeleta, kot so mikrotubuli (68, 69). Poleg tega se pojavi tudi osmotsko nabrekanje zaradi kopičenja klorida, ki spremlja priliv pozitivno nabitih ionov (70).

Dodatni učinek visokih koncentracij kapsaicina, ki sicer ne vključuje modulacije delovanja TRPV1, je neposredna inhibi-

cija dihalne verige (71). Pri mnogo višjih koncentracijah, kot so potrebne za aktivacijo TRPV1, lahko kapsaicin zavira elektronsko transportno verigo (72). Posledično lahko kapsaicin razprši mitohondrijski transmembranski potencial (73). S kapsaicinom povzročene visoke ravni intracelularnega kalcija in s tem povezane encimske, citoskeletne in osmotske spremembe ter motnje v celičnem dihanju lahko torej povzročijo moteno lokalno nociceptorsko funkcijo primarnih senzoričnih vlaken za daljše obdobje (41, 42). Izguba mitohondrijske funkcije zaradi preobremenitve s kalcijem in zaviranje presnove lahko povzroči, da prizadeti živčni

procesi ne morejo ohraniti celovitosti plazemske membrane in tako povzročijo kolaps živčnih končičev v globino, kjer izpostavljenost kapsaicinu ni bila zadostna za nepovraten prenos mitohondrijske funkcije. Številne imuno-histokemijske študije dokazujejo, da kapsaicin lahko povzroči visoko lokalizirano izgubo nociceptivnih živčnih končičev v epidermisu in dermisu – degeneracijo prostih živčnih končičev (74).

Prenehanje delovanja in degeneracija živčnih končičev po aplikaciji kapsaicina sta različna pojava, vsak s potencialno različnim časovnim potekom. V najenostavnejšem primeru lahko pride do izgube električne vzdražnosti (izgube funkcije) preko depolarizacijskega bloka ali inaktivacije natrijevih kanalčkov, neodvisno od izgube integritete aksona. Tudi druge pomembne fiziološke vloge, kot je hitri aksonski transport rastnih faktorjev, so lahko ogrožene s kapsaicinom brez odpovedi delovanja aksonov (75). Tako prenehanje delovanja in umik živčnih končičev, ki ga povzroča kapsaicin, povzroči zmanjšanje vseh neuropeptidov, ki jih sproščajo živčni končiči, vključno s substanco P (63).

Kapsaicinski obliž vsebuje 179 mg kapsaicina in je indiciran za lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine pri odraslih osebah samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za lajšanje bolečin. Sistemska absorpcija je zanemarljiva in klinično nepomembna. Kapsaicinski obliž mora aplicirati zdravnik ali zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika na najbolj boleče predele kože v ambulanti, ki jo je lahko prezračiti; aplikacija traja 30 minut za stopala oz. 60 minut za ostale predele kože. Najpogostejši neželeni učinki med in neposredno po aplikaciji so prehodni lokalni pekoč občutek, bolečina, eritem in srbečica na mestu aplikacije. Neželeni učinki so praviloma prehodni, običajno blage do zmerne intenzivnosti in izzvenijo sami. Nekajkrat so poročali o povišanem arterijskem tlaku med aplikacijo. Bolniku lahko pred aplikacijo ponudimo tramadol v odmerku do 50 mg. Med aplikacijo je pomembna pozornost na predelih kože s hudimi senzibilnostnimi motnjami. Uporaba kapsaicinskega obliža se je izkazala za učinkovito pri post herpetični nevralgiji, boleči diabetični periferni nevropatiji in nevropatiji, povezani z okužbo s HIV. Učinkovitost se je ohranila 12 tednov, kolikor je trajala študija, dokazali pa so tudi dosledno in ponovljivo učinkovitost ob ponovnih aplikacijah (76).

Kapsaicin ni učinkovit pri zdravljenju vnetne bolečine (77). Klinično je lahko učinkovit tudi pri prekomerni telesni teži, boleznih kardiovaskularnega in gastrointestinalnega sistema, različnih vrstah tumorjev, nevrogenem mehuruju in nekaterih dermatoloških boleznih, čeprav so se mnogi od teh farmakoloških učinkov izkazali kot neodvisni od TRPV1 (62).

Zdravniki različnih specialnosti nemalokrat naletimo na trdovratno nevropatsko bolečino, kjer so že drugi specialisti in tudi mi sami poizkušali z več vrstami analgetikov oz. protibolečinske terapije, a mnogokrat s tem učinkom analgezije bolniki niso zadovoljni, bolečina jih omejuje pri delu, vsakodnevnih aktivnostih in pri spanju. V nadaljevanju opisujemo takšnega bolnika z močno nevropatsko bolečino, pri katerem smo uporabili kapsaicinski obliž pri indikaciji, ki je do sedaj v literaturi nismo zasledili.

PRIMER BOLNIKA Z LOKALIZIRANO NEVROPATSKO BOLEČINO

51-letni, sicer zdrav, bolnik je tožil o hudi bolečini dve leti po kavstično-alergični poškodbi spodnjih udov po stiku s toksičnimi bromovimi spojinami cementa v svežem betonu. Poškodovani so bili koža in živci v predelu obeh gležnjev, spodnjega dela goleni in meč. Potreboval je takojšnjo kirurško oskrbo. Okvarjeno kožo so pokrili s kožnimi presadki. Po celjenju so se obojestransko pojavile hude bolečine, ob tem je predel kože postal neobčutljiv na dotik. Bolečino je ocenil z VAS 80 mm, po več kot trimesečnem jemanju gabapentina v dnevnom odmerku 3600 mg jo je ocenil z VAS 50 mm. Bolečine je označil kot pekoče, na trenutke so bili prisotni dodatni boleči električni sunki, zlasti na meji med kožo in kožnimi presadki. Ker so se bolečine ponoči še okrepile, je tožil o nespečnosti, utrujenosti in slabem razpoloženju. Pregabalin v kombinaciji z duloksetinom težav nista zmanjšala, pojavili pa so se čezmerni neželeni učinki: omotičnost, zaspanost, motnje koncentracije in motnje prebave, zato je omenjeni zdravili nehal jemati.

Ob pregledu v ambulanti Nevrološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je bilo na koži obeh gležnjev ob strani in zadaj vidno stanje po kožnih presadkih z manjšimi predeli nezaceljenih ran ob strani nad gležnji; v predelu presadkov je bila prisotna hipestezija, motena zaznava za hladno in toplo, na predelih stika med kožo in presadki hiperalgezija, brez alodinije ali motoričnih izpadov oziroma vegetativnih znakov. Pri bolniku smo se odločili za poskus zdravljenja z lidokainskim obližem, vendar zmanjšanja bolečin ni opazil kljub redni, več kot štirinajstdnevni uporabi obliža. Ob tem je bolnik poročal o zaceljenju kroničnih kožnih okvar na zunanji strani gležnjev. S tem nepričakovanim pojavom je bil bolnik zelo zadovoljen.

Doslej v literaturi še ni bilo objavljenih podatkov o tem, da bi kapsaicinski obliž uporabili neposredno na kožnem presadku. Glede na to smo iz previdnostnih razlogov kapsaicinski obliž najprej namestili tik ob kožnem presadku na levi nogi, vendar to ni zmanjšalo bolečin. Pri naslednjem pregledu smo se odločili za namestitev na področje kožnega presadka na desni nogi.

Pred namestitvijo 8-odstotnega kapsaicinskega obliža, ki ga je v ambulanti namestil zdravnik, smo kožo očistili, posušili in označili najbolj boleči del kože. Zdravljenega predela predhodno nismo obdelali s lokalnim anestetikom. Nadeli smo si nitrilne rokavice, masko in zaščitna očala. Nato smo obliž razrezali, tako da se je lepo prilegal zdravljenemu predelu, odstranili zaščitno podlogo in ga namestili na označeno mesto. Pri tem smo pazili na popolni stik obliža s kožo. Obliž smo pustili delovati 30 min. Ob koncu smo na zdravljeni predel nanegli čistilni gel in ga po eni minuti obrisali s suho gazo ter kožo umili. Ob izpostavljenosti kože kapsaicinu smo opazili prehodni eritem, bolnik je navajal pekoč občutek. Akutno bolečino po namestitvi obliža smo zmanjševali s tramadolom (per os).

Bolnik je poročal, da se je pomembno izboljšanje bolečine (VAS pod 30 mm) pojavilo tri do štiri tedne po uporabi kapsaicinskega

obliža in je trajalo dobre tri mesece. Bolečino je ocenil kot zane-marljivo. Po tem obdobju se je bolečina zopet vrnila, ponovno se je pojavila huda nespčnost in slabo razpoloženje. Pri drugem ciklusu zdravljenja smo obliž namestili le na desno nogo, saj to na levi nogi ni bilo mogoče zaradi srbeža in krast na koži zaradi praskanja (predpisali smo lidokainski obliž). Tudi tokrat je prišlo do odloženega delovanja z manj pekočim občutkom in mravljinčenjem, manjšo bolečino in boljšim spancem. Na tretji ciklus zdravljenja je bolnik prišel sedem mesecev po drugem ciklusu, saj je bil ugoden učinek daljši. Tudi tokrat je navajal zakasnitev delovanja. Tokrat je ob pregledu navajal pekočo mravljinčavo bolečino in alodinijo. Namestili smo po en obliž na vsako nogo nad kožni presadek. Na četrti ciklus je prišel 11 mesecev po zadnjem zdravljenju – z učinkom je bil zelo zadovoljen 10 mesecev.

Po aplikaciji kapsaicinskega obliža se je vsakokrat pojavila tri-tedenska zakasnitev oz. odloženo učinkovanje (manj pekočin, mravljinčenja, manjša bolečina in boljši spanec). Po uporabi obliža se je pojavila nekajdnevna okrepljena bolečina, zaradi katere je prehodno jemal Tramadol 50 mg 4 x 1 tableto.

Komisija za medicinsko etiko URI – Soča je vlogo o etični ustreznosti raziskave odobrila na seji 9. 9. 2019 (odločba št. 24/2019).

RAZPRAVA

Nevropatska bolečina je bolečina, ki jo povzroči poškodba ali bolezen somatosenzoričnega živčnega sistema (1). Pogosto je povezana s tesnobo, depresijo in motnjami spanja, bolnikom povzroča trpljenje, jim zmanjšuje funkcionalnost in kvira kakovost življenja (3,29-31). Nevropatsko komponento kronične bolečine v klinični praksi velikokrat spregledamo. V prispevku smo predstavili bolnika s stanjem po kavstični okvari tkiva goleni. Poškodba tkiva je bila uspešno kirurško oskrbljena, vendar je bolnik vztrajno poročal o hudi kronični bolečini v predelu kirurških posegov z zmanjšano funkcionalnostjo, motnjami razpoloženja, nespčnostjo in socialno izoliranostjo. V dveh letih po poškodbi je obiskal številne zdravstvene ustanove in preizkusil različna zdravila za zdravljenje bolečine z nepomembnim terapevtskim učinkom, čeprav v skladu z veljavnimi smernicami. Naše terapevtske odločitve so temeljile na nevrološkem pregledu, sklepanju o mehanizmu nastanka in vzdrževanja bolečine in terapevtskih smernicah. Uspešno smo poskusili z lokalnim zdravljenjem z 8-odstotnim kapsaicinskim obližem. Poročil o uporabi 8-odstotnega kapsaicinskega obliža na kožnem presadku, o čemer poročamo v prispevku, v literaturi nismo našli.

Bolnik je ob prvem obisku v naši ambulanti dve leti po kemični okvari kože, podkožja in mišičja z bromovimi spojinami v cementu navajal hudo, stalno, kronično bolečino (pekočine in elektriziranje) v predelu poškodb na spodnjih udih ter nespčnost in motnje razpoloženja. S pregledom smo ugotovili senzibilitetne motnje v predelu bolečine (hipesteziija, hipalgeziija). Bolnikova anamneza in izvid kliničnega pregleda sta potrdila sum na verjetno nevropatsko bolečino. Gabapentin in pregabalin, v odmerku in trajanju v skladu s kliničnimi priporočili, nista izkazala zadostne učinkovitosti.

Pregabalin v kombinaciji z duloksetinom je sprožil neželene učinke (omotičnost, zaspanost, motnje koncentracije in motnje prebave) brez dodatne terapevtske učinkovitosti. Lidokainski obliž, kljub redni uporabi, prav tako ni zmanjšal bolečin. Zanimivo je, da je ob redni uporabi 5-odstotnih lidokainskih obližev prišlo do celjenja ran na bolečih predelih po dveh letih. Takšnega učinka v literaturi nismo zasledili. Objavljena je raziskava o varnosti uporabe lidokaina pri odprtih ranah na živalskem modelu, kjer se je nakazoval tudi ugoden učinek na celjenje ran (78). Mehanizma bi lahko bila dva: zmanjšanje nevropatskih simptomov, zlasti srbenja in s tem potrebe po praskanju s posledično poškodbo tkiva in/ali neposreden vpliv lidokaina na aktivacijo proteinske kinaze C (PKC) in hkratne stimulacije aktivnosti Na⁺-K⁺-ATPaze s povečanim vtokom kalijevih ionov, kar naj bi spodbudilo sintezo DNA fibroblastov in njihovo proliferacijo (79).

Kapsaicin ima tri glavne farmakološke učinke: vazodilatacijo, preprečuje zlepljanje trombocitov in zmanjša bolečino (80). Kapsaicin je pomembno orodje za preučevanje nocicepcije. Že prve študije so dokazale, da modulira polimodalne – C nociceptorje in sodeluje pri procesiranju toplotnih senzoričnih dražljajev (81).

Podatkov o morebitnem vplivu kapsaicina na kožni presadek je zelo malo. Myawaki s sod. je na živalskem primeru kožnega presadka pokazal, da kapsaicin poveča verjetnost preživetja kožnega presadka in to predvsem preko vasodilatacije in manj preko preprečevanja zlepljanja trombocitov (80). Vendar so pri tej študiji uporabili 0,2-odstotni kapsaicin, in sicer na živalskem modelu; kožni presadek je bil vsajen na isto mesto, od koder je bil odvzet in opazovana spremenljivka je bila preživetje in ne bolečina. Tako da gre v primerjavi z našim primerom za pomembne razlike. Dodatno previdnost zahteva poročilo, da kapsaicin že v nizki koncentraciji deluje citotoksično na keratinocite in fibroblaste pri svežih ranah/opeklinah (82).

V našem primeru smo zato pri prvi uporabi po pridobitvi pisnega soglasja bolnika obliž namestili le v okolico presadka. Na zdravljenju predela predhodno nismo nanесли anestetika, saj je bolnik že nosil lidokainski obliž preko noči. V raziskavi, v kateri so ugotavljali, če je potrebna premedikacija pred zdravljenjem z 8-odstotnim kapsaicinskim obližem, so ugotovili, da premedikacija z lidokainskim obližem (dve uri pred uporabo kapsaicinskega obliža) ter lidokain in metamizol intravensko med uporabo nekoliko zmanjšajo povečanje bolečine med aplikacijo. Vendar so vsi bolniki zdržali do konca predvidene uporabe. Ob koncu je 69 % premediciranih in 88 % nepremediciranih poročalo o povečanju bolečine, a so se na izhodišče vrnili 6 ur po zdravljenju. Ugotovljeno je bilo, da premedikacija z lidokainom nima pomembnega učinka na prenašanje, učinkovitost ali pripravljenost bolnikov na ponovitev zdravljenja (83). Proizvajalec svetuje premedikacijo s tramadolom in hlajenje kože po aplikaciji. Naše izkušnje kažejo, da pri večini bolnikov premedikacija in/ali hlajenje kože po aplikaciji nista potrebna in ne vplivata na željo bolnikov po ponovitvi aplikacije. Do sedaj pri uporabi ni bilo pomembnih zapletov.

Po prvi uporabi kapsaicinskega obliža zunaj področja kožnih presadkov nismo dosegli analgezije. Hkrati med in po aplikaciji

nismo opazili dodatnih neželenih učinkov, razen pričakovanih, kot so prehodni lokalni eritem, edem in pekoč občutek na mestu aplikacij. Naslednje aplikacije so sicer potekale na enak način, vendar smo obliž namestili nad robove kožnih presadkov in neposredno na presadka za 30 minut. Zapletov zdravljenja ni bilo. Bolnik je javil pomembno zmanjšanje bolečine z VAS pod 30 mm. Ob vsaki uporabi smo opazili zakasnitev protibolečinskega delovanja in sicer za 3-4 tedne. Bolnik je poročal o vse daljšem terapevtskem učinku med posameznimi aplikacijami, ki se je povečal s treh mesecev po prvi aplikaciji na sedem mesecev po drugi in 10 mesecev po tretji uporabi.

Zakasnitev terapevtskega učinkovanja kapsaicinskega obliža so opazili že v fazi kontroliranih kliničnih preskušanj, in sicer enotedenski zamik pri postherpetični nevralgiji, dvotedenski zamik pri s HIV-om povezani nevropatiji in tritedenski zamik pri boleči diabetični periferni nevropatiji (76). Nanos kapsaicina na kožo najprej povzroči prehodno bolečino, ki ji sledi zmanjšano zaznavanje bolečine, povzročene z toplotnimi, mehanskimi ali kemičnimi škodljivimi dražljaji (70). Pogosta uporaba ali pa visok odmerek kapsaicina sproži neodzivnost receptorja TRPV1 oziroma zaviranje njegovega delovanja, ki jo spremlja tudi degeneracija prostih živčnih končičev (kot smo omenili v uvodu) in dodatno senzoričnih nevronov preko z aktivacijo kaspaz sprožene apoptoze (84, 85). Oba procesa imata različno časovnico. Dodatne razlage lahko temeljijo na dostopnih izsledkih študij na živalskih modelih. Kapsaicin tako lahko sproži dolgotrajno zavrtje eferentne funkcije senzoričnih nevronov – npr. zavrtje sproščanje živčnih prenašalcev in neuropeptidov iz prostih živčnih končičev, in s tem analgetičen in protivnetni učinek (86, 87). Zaviralni učinek kapsaicina na eferentne funkcije senzoričnih nevronov/sproščanje neuropeptidov je klinično verjetno celo pomembnejši od takojšnjega zavrtja prenosa senzoričnih dražljajev (88). Še več, obstajajo tudi dokazi o dolgotrajnem zaviranju napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov na ravni tako perifernih kot centralnih nevronov (89). Postopno daljše delovanje enkratne lokalne uporabe kapsaicina bi mogoče lahko razložili tudi s kompleksnejšim učinkovanjem na različne podskupine živčnih vlaken in ne le na proste živčne končiče senzoričnih nevronov (90) in s kompleksnejšimi spremembami v osrednjem živčevju, kot je razloženo v nadaljevanju.

Večina bolnikov z nevropatsko bolečino potrebuje ponovno uporabo kapsaicinskega obliža v približno treh mesecih. Za razliko od drugih objavljenih protokolov, kjer je bila ponovna uporaba predvidena v določenem obdobju (največkrat na 8 in 12 tednov) (91), smo se z bolnikom dogovorili, da nas obvesti, ko bo pričel terapevtski učinek kapsaicinskih obližev popuščati. Bolnik je želel prvo ponovno uporabo po treh mesecih, drugo po sedmih in tretjo ponovno aplikacijo (skupno četrto) po 10 mesecih. Podobnega poročila o vse daljšem terapevtskem učinku med posameznimi namestitvami kapsaicinskega obliža v literaturi nismo zasledili. Razlage za vse daljše učinkovanje so verjetno podobne kot prej naštetje razlage za zgodnji in kasni začetek učinkovanja po lokalni uporabi kapsaicina in temeljijo na desenzitizaciji receptorja TRPV1, nevrodegeneraciji in kasnih spremembah in nedelovanju TRPV1. Najverjetneje so pri zagotavljanju dolgotrajnega učinkovanja kapsaicina pomembni tudi supraspinalni mehanizmi

analgezije. Tako npr. na podlagi raziskav na živalskih modelih vemo, da podkožna injekcija kapsaicina modulira dopaminske živčne poti preko nukleusa akumbensa (92), opioidne živčne poti v hipokampusu (93) in vpliva na gabaergično aktivnost v predelu rostroventralne medule (92). Poleg tega z injiciranjem kapsaicina v predel ventromedialne periakveduktne sivine lahko aktiviramo endokanabinoidni sistem (94), z injiciranjem kapsaicina v dorzalni predel periakveduktalne sivine pa modulacijo glutamatnih živčnih povezav (95). Injiciranje kapsaicina v intratekalni prostor tudi zniža koncentracijo snovi P in povzroči analgezijo (96). Vse te centralne živčne poti/strukture sodelujejo v prenosu in zaznavi bolečine, njihov prispevek h klinični uporabnosti kapsaicina je še neopredeljen, vendar pa nakazuje verjetno pomembne centralne analgetične mehanizme dolgotrajne učinkovitosti aplikacije kapsaicina. V naši skupini bolnikov, zdravljenih s kapsaicinskimi obliži, pa ne gre za osamljeni primer, saj je podobno izkušnjo javil tudi bolnik s trdovratno kronično nevropatsko bolečino po alkoholni nevropatiji. Omenjenemu bolniku se po 4 aplikacijah kapsaicinskega obliža bolečina ni povrnila. Ob tem je lahko opustil tudi vsa druga zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine, vključno z opiaty. Gre za zanimivo klinično opažanje, ki bi si zaslužilo dodatno preučitev.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje trdovratne in hude kronične nevropatske bolečine z 8-odstotnim kapsaicinskim obližem je verjetno učinkovito in varno pri kožnih presadkih, ko je rana že zaceljena. Opazili smo klinično pomembno analgezijo, ugoden vpliv na pridružene težave in kakovost bolnikovega življenja. Gre za prvo poročilo o uporabi kapsaicinskega obliža na kožnem presadku, kjer je bil učinek ugoden. Hkrati smo opazili, da je časovni presledek do potrebe po ponovni uporabi pri bolniku vse daljši. Tudi tega opažanja še nismo zasledili v literaturi. Za dokončno oceno varnosti in učinkovitosti uporabe kapsaicinskega obliža na kožnih presadkih bo potrebno zbrati več kliničnih podatkov.

Literatura:

1. IASP terminology. Washington: International Association for the Study of Pain; 2017. Dostopno na: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576> (citirano 14. 10. 2019).
2. Cohen SP, Mao JP. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014; 348: f7656.
3. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001; 89(2-3):175–80.
4. Goldberg DS, Mc Gee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011; 11: 770.
5. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019; 33(3): 101415.
6. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gephart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016; 157(7): 1382-6.

7. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 101(1): 17-24.
8. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015; 156: 1003-7.
9. Pirc J, Cesar-Komar M, Bizilj S. Kronična bolečina v Sloveniji: poročilo o prevalenci kronične bolečine in primerjava z evropskimi podatki. Ljubljana: Janssen-Cilag, Farmaceutski del Johnson & Johnson; 2007: 1-37.
10. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008; 136: 380-7.
11. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain.* 2006; 7: 281-9.
12. De Moraes Vieira EB, Garcia JB, Da Silva AA, Mualem Araujo RL, Jansen RC. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in Sao Luis, Brazil. *J Pain Symptom Manage.* 2012; 44: 239-51.
13. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Melton LJ 3rd. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med.* 2009; 10(3): 586-93.
14. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nation wide survey. *Pain.* 2011; 152: 2836-43.
15. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bed side. *Lancet Neurol.* 2013; 12(11): 1084-95.
16. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Int J Phys Med Rehabil.* 2013; 1(4): 1-4.
17. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009; 32: 1-32.
18. Vranken H. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012; 12(4): 304-14.
19. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17002.
20. Pražnikar Aleš. Klinični pristop k zdravljenju nevropatske bolečine. Ljubljana: Phizer, 2018: 1-14.
21. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.* 2006; 52(1): 77-92.
22. Von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron.* 2012; 73(4): 638-52.
23. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain.* 2011; 152(3 Suppl): S74-S83.
24. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ.* 2006; 175(3): 265-75.
25. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(4): 532-45.
26. Gilron I, Attal N, Bouhassira D, Dworkin R. Neuropathic pain assessment. In: Turk DC, Melzack R, eds. *Handbook of pain assessment.* 3rd ed. New York: Guilford Press; 2011: 326-53.
27. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008; 70(18): 1630-5.
28. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. Neu PSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011; 152(1): 14-27.
29. Atlas SJ, Deyo RA, Patrick DL, Convery K, Keller RB, Singer DE. The Quebec Task Force classification for spinal disorders and the severity, treatment, and outcomes of sciatica and lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996; 21(24): 2885-92.
30. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain.* 2004; 5(6): 344-56.
31. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2002; 18(6): 350-4.
32. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and costeffectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27(2): 95-112.
33. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006; 122: 289-94.
34. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.* 2008; 137: 681-8.
35. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain.* 2012; 153: 869-75.
36. Torrance N, Smith BH, Watson MC, Bennett MI. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract.* 2007; 24: 481-5.
37. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain.* 2013; 154(5): 690-9.
38. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2): 162-73.
39. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" — a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013; 154: 2616-25.
40. Butler S, Eek D, Ring L, Gordon A, Karlsten R. The utility/futility of medications for neuropathic pain — an observational study. *Scand J Pain.* 2019; 19(2): 327-35.
41. Bley KR. TRPV1 agonist approaches for pain management. In: Gomtsyan A, Faltynek CR, eds. *Vanilloid receptor TRPV1 in drug discovery: targeting pain and other pathological disorders.* Hoboken: Wiley; 2010: 325-47.
42. Holzer P. The pharmacological challenge to tame the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) nociceptor. *Br J Pharmacol.* 2008; 155: 1145-62.
43. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997; 389(6653): 816-24.

44. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* 2013; 720(1-3): 55–62.
45. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 2011; 12(3): 218.
46. Tympanidis P, Casula MA, Yiangou Y, Terenghi G, Dowd P, Anand P. Increased vanilloid receptor VR1 innervation in vulvodynia. *Eur J Pain.* 2004; 8(2): 129–33.
47. Geppetti P, Trevisani M. Activation and sensitisation of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(8): 1313–20.
48. Yiangou Y, Facer P, Dyer NH, Chan CL, Knowles C, Williams NS, et al. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet.* 2001; 357(9265): 1338–9.
49. Pingle SC, Matta JA, Ahern GP. Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. *Handb Exp Pharmacol.* 2007; (179): 155–71.
50. Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther.* 2010; 125(2): 181–95.
51. Patwardhan AM, Akopian AN, Ruparel NB, Diogenes A, Weintraub ST, Uhlson C, et al. Heat generates oxidized linoleic acid metabolites that activate TRPV1 and produce pain in rodents. *J Clin Invest.* 2010; 120(5): 1617–26.
52. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, et al. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain.* 2005; 1:3. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1074353/> (citirano 14. 10. 2019).
53. Cesare P, Dekker LV, Sardini A, Parker PJ, McNaughton PA. Specific involvement of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat. *Neuron.* 1999; 23(3): 617–24.
54. Premkumar LS, Ahern GP. Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature.* 2000; 408(6815): 985–90.
55. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature.* 2001; 411(6840): 957–62.
56. Tominaga M, Wada M, Masu M. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(12): 6951–6.
57. Ahern GP, Wang X, Miyares RL. Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J Biol Chem.* 2006; 281(13): 8991–5.
58. Gunthorpe MJ, Harries MH, Prinjha RK, Davis JB, Randall A. Voltage- and time-dependent properties of the recombinant rat vanilloid receptor (rVR1). *J Physiol.* 2000; 525(Pt 3): 747–59.
59. Yang F, Ma L, Cao X, Wang K, Zheng J. Divalent cations activate TRPV1 through promoting conformational change of the extracellular region. *J Gen Physiol.* 2014; 143(1): 91–103.
60. Frias B, Merighi A. Capsaicin, nociception and pain. *Molecules.* 2016; 21(6) pii: E797.
61. Turnbull A. Tincture of capsaicin as a remedy for chilblains and toothache, Vol. 1. Dublin: Free Press; 1850: 95-6.
62. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* 2013; 720(1-3): 55–62.
63. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011; 107(4): 490–502.
64. Chung MK, Güler AD, Caterina MJ. TRPV1 shows dynamic ionic selectivity during agonist stimulation. *Nat Neurosci.* 2008; 11(5): 555–64.
65. Gallego-Sandín S, Rodríguez-García A, Alonso MT, García-Sancho J. The endoplasmic reticulum of dorsal root ganglion neurons contains functional TRPV1 channels. *J Biol Chem.* 2009; 284(47): 32591–601.
66. Huang W, Wang H, Galligan JJ, Wang DH. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel mediated neuropeptide secretion and depressor effects: role of endoplasmic reticulum associated Ca²⁺ release receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *J Hypertens.* 2008; 26(10): 1966–75.
67. Chard PS, Bleakman D, Savidge JR, Miller RJ. Capsaicin-induced neurotoxicity in cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of calcium-activated proteases. *Neuroscience.* 1995; 65(4): 1099–108.
68. Han P, McDonald HA, Bianchi BR, Kouhen RE, Vos MH, Jarvis MF, et al. Capsaicin causes protein synthesis inhibition and microtubule disassembly through TRPV1 activities both on the plasma membrane and intracellular membranes. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73(10): 1635–45.
69. Goswami C, Schmidt H, Hucho F. TRPV1 at nerve endings regulates growth cone morphology and movement through cytoskeleton reorganization. *FEBS J.* 2007; 274(3): 760–72.
70. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999; 51(2): 159–212.
71. Chada SR, Hollenbeck PJ. Nerve growth factor signaling regulates motility and docking of axonal mitochondria. *Curr Biol.* 2004; 14(14): 1272–6.
72. Shimomura Y, Kawada T, Suzuki M. Capsaicin and its analogs inhibit the activity of NADH-coenzyme Q oxidoreductase of the mitochondrial respiratory chain. *Arch Biochem Biophys.* 1989; 270(2): 573–7.
73. Athanasiou A, Smith PA, Vakilpour S, Kumaran NM, Turner AE, Bagiokou D, et al. Vanilloid receptor agonists and antagonists are mitochondrial inhibitors: how vanilloids cause non-vanilloid receptor mediated cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 354(1): 50–5.
74. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin JW, McArthur JC. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain.* 2004; 127: 1606–15.
75. Kawakami T, Hikawa N, Kusakabe T, Kano M, Bandou Y, Gotoh H, et al. Mechanism of inhibitory action of capsaicin on particulate axoplasmic transport in sensory neurons in culture. *J Neurobiol.* 1993; 5: 545–51.
76. Qutenza 179 mg dermalni obliž. Mediatly. Dostopno na: <https://mediately.co/si/drugs/PGGWsDN4cV0nA0ksdp-3cCWJ087o/qutenza-179-mg-dermalni-obliz> (citirano 14. 10. 2019).
77. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs.* 2011; 71(10): 1259–79.
78. Eroglu E, Eroglu F, Agalar F, Altuntas I, Sutcu R, Ozbasar D. The effect of lidocaine/prilocaine cream on an experimental wound healing model. *Eur J Emerg Med.* 2001; 8(3): 199–201.
79. Villarruel EQ, Orman B, Borda E. Lidocaine-induced cell growth of human gingival fibroblasts. Role of Na⁺ -K⁺ -ATPase and PKC Activities. *Pharmacol Pharm.* 2014; 5(8): 796–805.
80. Miyawaki T, Jackson IT, Bier UC, Andrus L, Williams F, Bradford M. The effect of capsaicin ointment on skin for the survival of a cutaneous flap. *Eur J Plast Surg.* 2001; 24(1): 28–30.

81. Szolcsanyi J. A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in mediation of pain. *J Physiol (Paris)*. 1977; 73(3): 251–9.
82. Ko F, Diaz M, Smith P, Emerson E, Kim YJ, Krizek TJ, et al. Toxic effects of capsaicin on keratinocytes and fibroblasts. *J Burn Care Rehabil*. 1998; 19(5): 409–13.
83. Kern KU, Nowack W, Poole C. Treatment of neuropathic pain with the capsaicin 8% patch: is pretreatment with lidocaine necessary? *Pain Pract*. 2014; 14(2): E42–50.
84. Hiura A, Ishizuka H. Changes in features of degenerating primary sensory neurons with time after capsaicin treatment. *Acta Neuropathol*. 1989; 78(1): 35–46.
85. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci*. 1998; 18(21): 8947–59.
86. Anand P, Bloom SR, McGregor GP. Topical capsaicin pretreatment inhibits axon reflex vasodilatation caused by somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide in human skin. *Br J Pharmacol*. 1983; 78(4): 665–9.
87. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Inhibition of histamine skin flare reaction following repeated topical applications of capsaicin. *Allergy*. 1990; 45(2): 121–5.
88. Tóth-Kása I, Jancsó G, Bognár A, Husz S, Obál F Jr. Capsaicin prevents histamine-induced itching. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1986; 6: 163–9.
89. Docherty RJ, Robertson B, Bevan S. Capsaicin causes prolonged inhibition of voltage-activated calcium currents in adult rat dorsal root ganglion neurons in culture. *Neuroscience*. 1991; 40: 513–21.
90. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 157–68.
91. Haanpää M, Treede RD. Capsaicin for neuropathic pain: linking traditional medicine and molecular biology. *Eur Neurol*. 2012; 68(5): 264–75.
92. Gear RW, Aley KO, Levine JD. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci*. 1999; 19(16): 7175–81.
93. Lee JS, Kim SG, Kim HK, Baek SY, Kim CM. Acute effects of capsaicin on proopiomelanocortin mRNA levels in the arcuate nucleus of Sprague-Dawley rats. *Psychiatry Investig*. 2012; 9(2): 187–90.
94. Eimerl D, Papir-Kricheli D. Epidural capsaicin produces prolonged segmental analgesia in the rat. *Exp Neurol*. 1987; 97(1): 169–78.
95. Szabo T, Olah Z, Iadarola MJ, Blumberg PM. Epidural resiniferatoxin induced prolonged regional analgesia to pain. *Brain Res*. 1999; 840(1–2): 92–8.
96. Yaksh TL, Farb DH, Leeman SE, Jessell TM. Intrathecal capsaicin depletes substance P in the rat spinal cord and produces prolonged thermal analgesia. *Science*. 1979; 206(4417): 481–3.